

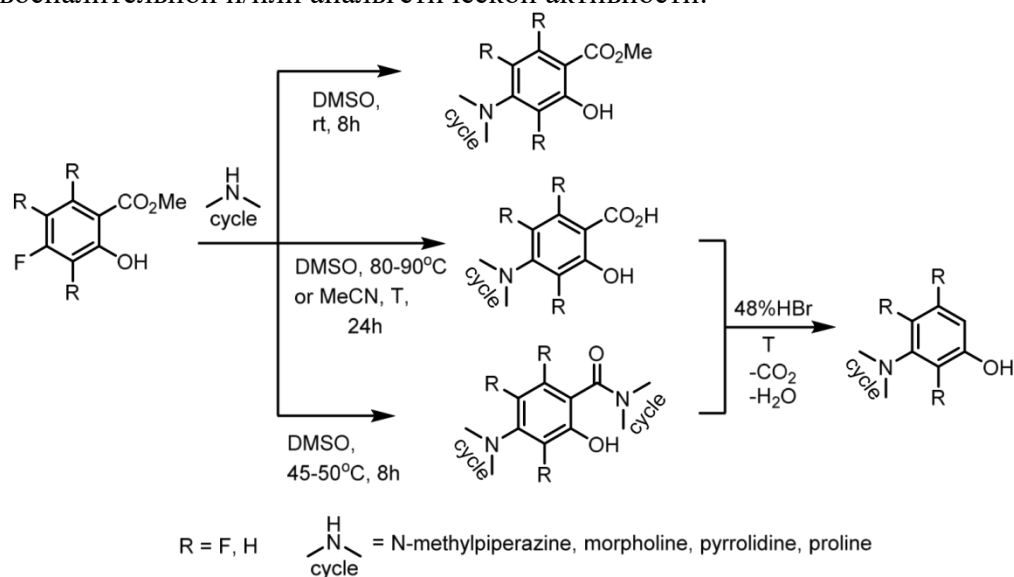
УД-2

N-ЦИКЛОАМИНОЗАМЕЩЕННЫЕ ПОЛИФТОРИРОВАННЫЕ САЛИЦИЛОВЫЕ КИСЛОТЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

И. В. Щур¹, Е. В. Щегольков¹, Я. В. Бургарт¹, В. И. Салоутин¹, О. П. Красных²¹Институт органического синтеза им. И. Я. Постовского УрО РАН, 620990, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской/Академическая, 22/20.²Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 614990, Россия, г. Пермь, Комсомольский пр., 29

E-mail: analysis@ios.uran.ru

Ранее нами был разработан удобный метод синтеза полифторсалициловых кислот в результате гидролиза *орто*-метоксиполифторбензойных кислот, для получения которых предложен эффективный протокол селективного *орто*-моно-метоксилирования коммерчески доступных полифторбензойных кислот¹. На основе полифторсалициловых кислот получены фторированные аналоги известных лекарственных препаратов салицилового ряда². При оценке их противовоспалительного и анальгетического действия в опытах *in vivo* обнаружена высокая активность три- и тетрафторсалициловых кислот, но в сочетании с существенной острой токсичностью. Решить проблему понижения токсичности полифторсалицилатов мы предлагаем за счет нуклеофильного ароматического *ipso*-замещения атома фтора в их молекуле на фармакофорный азот-содержащий фрагмент. В качестве таких аминов использовались N-метилпиперазин, морфолин, пирролидин и пролин³. Вовлечь в реакцию замещения полифторсалициловые кислоты не удалось из-за образования устойчивых солей с аминами. Эфиры же полифторсалициловых кислот легко подвергались замещению по атому фтора в положении 4 на остаток амина, при этом, в зависимости от условий, было реализовано их амидирование, гидролиз и декарбоксилирование. Установлено, что введение циклоаминного остатка в полифторсалициловые кислоты приводит к снижению токсичности без существенной потери противовоспалительной и/или анальгетической активности.



Библиографический список

1. E.V. Shchegol'kov, et al. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2016**, 26, 2455.
2. E.V. Shchegol'kov, et al. *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, 25, 91.
3. I. V. Shchur, et al. *ChemistrySelect*, **2019**, 4, 1483.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФ (грант № 16-13-10255).